

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1907

THÈSE

N° 321

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 26 Juin 1907, à 1 heure.

Par M. JEAN CHABRIEZ

Né à Laporcherie (Haute-Vienne), le 2 Juin 1880.

Travail du Laboratoire de la Clinique médicale de l'hôpital Laënnec

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CHIMIQUE

DES

Dérivés organiques de l'iode

Président : M. LANDOUZY, Professeur.

Juges : MM. ROGER, Professeur.

TEISSIER,
MARCEL LABBÉ } *Agrégés.*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1907

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1907

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 26 Juin 1907, à 1 heure.

Par M. JEAN CHABRIEZ

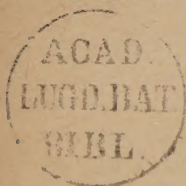
Né à Laporcherie (Haute-Vienne), le 2 Juin 1880.

Travail du Laboratoire de la Clinique médicale de l'hôpital Laënnec

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CHIMIQUE

DES

Dérivés organiques de l'iode



Président : M. LANDOUZY, Professeur.

Juges : MM. ROGER, Professeur.

TEISSIER,
MARCEL LABBÉ } *Agrégés.*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAUVIGNE, 2

1907

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen..... M. DEBOVE.

Professeurs..... MM.

Anatomie..	N...
Physiologie.....	CH. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et Chimie minérale.....	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	{ HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	{ BRISSAUD.
Anatomie pathologique.....	LANNELONGUE.
Histologie.....	CORNIL.
Opérations et appareils.....	N...
Pharmacologie et Matière médicale.....	SEGOND.
Thérapeutique.....	POUCHET.
Hygiène.....	GILBERT.
Médecine légale.....	CHANTEMESSE.
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....	THOINOT.
Pathologie comparée et expérimentale.....	DEJERINE.
	ROGER.
	HAYEM.
Clinique médicale.....	{ DIEULAFOY.
	{ DEBOVE.
	{ LANDOUZY.
Clinique des maladies des enfants.....	GRANCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GAUCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale..	JOFFROY.
Clinique des maladies nerveuses.....	RAYMOND.
	{ LE DENTU.
Clinique chirurgicale.....	{ TERRIER.
	{ BERGER.
	{ RECLUS.
Clinique ophtalmologique.....	DE LAPERSONNE
Clinique des voies urinaires.....	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements.....	{ PINARD.
	{ N...
Clinique gynécologique.....	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.....	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique.....	ROBIN.

Agrévés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	DUPRÉ.	LEPAGE.	RIEFFEL, <i>Chef des travaux anatom.</i>
BALTHAZARD	DUVAL.	MACAIGNE.	TEISSIER.
BRANCA.	FAURE.	MAILLARD.	THIROLOIX.
BEZANÇON.	GOSSET.	MARION.	VAQUEZ.
BRINDEAU.	GOUGET.	MAUCLAIRE.	WALLICH.
BROCA (ANDRÉ).	JEANSELME.	MERY.	
CARNOT.	LABBÉ.	MORESTIN.	
CLAUDE.	LANGLOIS.	POTOCKI.	
CUNEO.	LAUNOIS.	PROUST.	
DEME LIN.	LEGRY.	RENON.	
DESGREZ.	LEGUEU.	RICHAUD.	

Le Secrétaire de la Faculté : DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ou improbation.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur LANDOUZY

Professeur de clinique médicale à la Faculté de médecine

Médecin de l'hôpital Laënnec

Membre de l'Académie de médecine

Officier de la Légion d'honneur.

INTRODUCTION

L'intérêt de la médication iodée employée de tout temps, a beaucoup grandi depuis quelques années. A la suite de la découverte de l'iode comme constituant normal de l'organisme, et de la mise en lumière de la spécificité de l'iodothyroïne, composé organique iodé isolé par Baumann de la glande thyroïde, il s'est établi un nouveau courant de recherches concernant les modalités physiologiques et thérapeutiques de l'iode.

Lortat-Jacob, en 1903, montra, *in vitro* comme *in vivo*, que l'iode avait la plus vive affinité pour les organes lymphatiques et hématopoïétiques de l'organisme : rate, ganglions, lymphocytes eux-mêmes s'assimilent l'iode avec énergie par l'intermédiaire de l'une ou plusieurs de leurs substances constitutives.

L'iode ainsi absorbé constitue à l'égard de l'organisme, un des plus puissants moyens de défense. Il excite la lymphocytose et crée d'énergiques moyens d'auto résistance aux infections venues du dehors.

Faut-il enfin rappeler les applications thérapeutiques de l'iode, son action dans l'asthme et l'emphysème, ses emplois comme révulsif, antiseptique, etc., qui en font un des médicaments les plus précieux.

Longtemps il n'a existé comme forme thérapeutique

de l'iode, que l'iode métalloïdique lui-même (teinture d'iode) et les iodures. A côté de leurs avantages, ces médicaments offrent de graves inconvénients. C'est pourquoi l'attention a été portée de nouveau sur des formes chimiques de l'iode se rapprochant plus ou moins des composés iodés qu'on peut trouver dans la nature. En effet, les éponges, les algues, etc., ont été employées de tout temps pour remplir le rôle que joue maintenant la médication iodée ; ces dernières plantes ne sont actives que par les combinaisons iodées (acide iodospongique, acide iodogorgoïque) qu'elles renferment.

On a donc cherché à reproduire par la synthèse des combinaisons iodées provoquant des effets analogues.

En faisant agir l'iode sur les albumines, on espérait arriver à la production d'albuminoïdes iodés possédant les propriétés actives des corps naturels. On a pu effectivement obtenir des mélanges de combinaisons organiques iodées ou ce dernier métalloïde paraît être au maximum d'activité. On ne saurait être aussi affirmatif sur l'identité de constitution entre les corps naturels iodés et les combinaisons obtenues artificiellement.

En faisant agir un corps actif comme l'iode sur une molécule aussi grosse, aussi complexe, aussi délicate que celle de l'albumine, on arrive nécessairement à une dislocation plus ou moins profonde de l'albumine en jeu.

L'étude de ces réactions complexes a déjà été tentée par plusieurs auteurs. Nous ne croyons pas cependant qu'ils aient songé à simplifier le problème et à revenir à l'étude de ses conditions initiales. C'est un travail modeste mais indispensable que nous avons cherché à accomplir. Il nous a permis d'appuyer sur des bases

sérieuses, les critiques que nous faisons concernant les recherches des auteurs précédents. Il nous a permis aussi d'arriver à la découverte, voire à l'explication de quelques faits expérimentaux importants dans cette étude.

Au point de vue thérapeutique qu'à travers ces détours de technique nous avons cure de servir tout d'abord, nos recherches nous permettent de conclure que dans l'action de l'iode sur l'albumine c'est, à l'heure actuelle, la phase formatrice des composés iodés les plus simples et les plus dégradés de la molécule albuminoïde, qui présente le plus d'intérêt. Dépourvus de toxicité, éminemment assimilables au sens physiologique du mot, exaltant à un haut degré l'activité spécifique de l'iode, ils sont appelés à remplacer toutes les autres formes de l'iode en thérapeutique.

Qu'il nous soit permis d'ajouter que nous avons le plaisir de voir nos conclusions à cet égard singulièrement renforcées par le travail tout récent dans lequel M. Henge identifie l'un de ces composés iodés de dislocation albuminoïde, la diodotyrosine inactive avec l'acide gorgoïdique naturel.

Or la diodotyrosine inactive constitue sans doute l'un des corps les plus importants résultant de l'action profonde de l'iode sur les albumines et en particulier sur certaines albumines végétales.

Ainsi se trouve comblé le fossé qui séparait jusqu'à présent le groupe des combinaisons albuminoïdes iodées naturelles et le groupe des composés albuminoïdes iodés synthétiques.

Il y a identité entre la médication naturelle et la médication créée de toutes pièces.

Nous ne saurions passer à l'exposé de nos recherches sans remercier publiquement M. Henri Labbé qui, après nous avoir suggéré l'idée de ce travail, nous a conseillé sans cesse et nous a guidé au milieu de ces délicates expériences.

CHAPITRE PREMIER

Action des agents chimiques sur les albuminoïdes. — Produits constitutifs des albuminoïdes.

Avant d'aborder la partie originale de notre travail, il nous paraît indispensable d'exposer dans un premier et court chapitre et d'après les derniers travaux contemporains, l'état actuel de nos connaissances sur la chimie des albuminoïdes. Ces données nous permettront d'éviter maintes redites au cours de la description de nos recherches originales.

C'est en faisant agir divers réactifs chimiques sur les matières protéiques qu'on est arrivé, par des transformations successives, à décomposer l'énorme molécule d'albumine en molécules plus simples et de poids moléculaire de plus en plus faible.

Acides, bases, sels et agents d'oxydation ; tels sont les divers réactifs que l'on met en présence des albuminoïdes. Or, les sels et les agents d'oxydation sont loin de fournir des dédoublements aussi réguliers et complets que les acides et surtout que les alcalis. Voyons donc ce que cette molécule devient lorsqu'on la met en contact avec ces derniers agents chimiques.

I. Action des acides. — Dilués et à froid, les acides

transforment les matières albuminoïdes en produits d'hydratation très voisins des albumines primitives : acidalbumines ou syntonines. Bouillants, ils donnent naissance aux corps suivants :

- A) — 1° Acides diaminés ou bases hexoniques ;
- B) — 2° Ammoniaque ;
- C) — 3° Acides monoaminés.

A. — *Acides diaminés ou bases hexoniques.* — Ce sont des composés à réactions alcaloïdiques que Kossel a réunis sous le nom de bases hexoniques. Ces bases avaient été isolées par Miescher, puis par Kossel, de la laitance de poisson où elle se trouve sous forme de protamine, combinée avec divers acides nucléiniques. La protamine ne donne pas d'acides aminés au nombre de ses produits de dédoublement. Ces substances sont précipitées par l'acide phosphotungstique en milieu acide. Ce précipité est décomposé par la baryte, et les bases sont à nouveau précipitées. Il y en a trois : la lysine, l'arginine, l'histidine.

La lysine ($C^6H^{14}Az^2O^2$). — Découverte par Dreschel, isolée par Hédin, la lysine est très soluble dans l'eau, incristallisable, elle donne avec le chlorure de platine un chloroplatinate insoluble dans l'alcool (Chassevant).

L'arginine ($C^6H^{14}Az^4O^2$) fut isolée par Schulze et Bosshard des cotylédons de semence de lupin étiolé. Hédin l'a isolée de la corne, de la gélatine, de la conglutine, de l'albumine. En présence de l'hydrate de baryte et à chaud, l'arginine se décompose en donnant de l'urée et de l'ornithine ou acide diaminovalérianique. C'est aux dépens de la cyanamide et de l'ornithine qu'elle a été préparée par synthèse. Dans l'orga-

nisme, sous l'influence de l'arginase elle est dédoublée en urée et en ornithine (Kossel et Dakin).

L'histidine ($C^6H^9Az^3O^2$). — Elle précipite par le chlorure de Hg, ce qui permet de la séparer des autres bases hexoniques.

B. — *Ammoniaque*. — Hirscler, Mochizuki, Haberman et Schutzenberger ont prouvé que l'ammoniaque forme une partie importante des corps azotés résultant de la décomposition de la molécule d'albumine, que cette protéolyse se fasse par les acides ou les enzymes.

C. — *Acides monoaminés*. — α) *Série aromatique*. — *La tyrosine* (acide oxyphénylaminopropionique ($C^9H^{11}AzO^3$)). Elle a été découverte par Liebig. C'est une substance blanche, inodore, sans saveur, cristallisée en fines aiguilles qui ne se subliment pas. Insolubles dans l'eau, l'alcool et l'éther, ces aiguilles sont solubles dans la potasse, l'ammoniaque et les acides (Chassevant). Nous verrons dans un instant qu'en présence des alcalis, la tyrosine se décompose en oxyacides, en phénols et crésols.

La phénylalanine (acide phénylaminopropionique $C^9H^{10}AzO^3$). Elle a été isolée par Schulze et Barbieri. En se combinant dans le rein avec le glycoïde, la phénylalanine donne de l'acide hippurique.

Le tryptophane (acide indolaminopropionique $C^{11}H^{10}AzO^3$). Ce corps est caractérisé par la réaction d'Adamkiewicz. Sous l'influence des microbes, le tryptophane donne de l'indol et du scatol.

β) *Série grasse*. — *Leucine* (acide aminocaproïque $C^6H^{13}AzO^2$). La leucine a été découverte en 1818, par Proust, dans les vieux fromages ; Hüfner a réalisé sa

synthèse en traitant l'isovaleraldéhydate d'ammoniaque par l'acide cyanhydrique. C'est un corps blanc qui se présente sous forme de lamelles nacrées, qui est peu soluble dans l'eau froide, soluble surtout dans les acides et les alcalis. La leucine est un des produits les plus abondants du dédoublement des albuminoïdes et donne naissance, lorsqu'elle se décompose, à des acides gras (Chassevant).

Le *glycocolle* (acide aminoacétique $C^2H^5AzO^2$). Le glycocolle fut appelé sucre de gélatine par Braconnot qui le découvrit en 1820 en traitant la gélatine par l'acide sulfurique dilué et à chaud. C'est un produit de la décomposition de presque tous les corps albuminoïdes, mais certains d'entre eux en fournissent de grandes quantités (élastine, collagène, colle).

L'*alanine* (acide aminopropionique $C^3H^7AzO^2$). Elle a été trouvée par Weyl dans la fibroïne de la soie et par Fischer dans la caséine. Sous l'influence de l'acide nitrique, l'alanine est transformée facilement en acide lactique.

La *butylalanine* (acide aminovalérianique $C^5H^{11}AzO^2$). Elle a été isolée par Schulze et Barbieri de la semence de lupin ; par Salkowski de la fibrine de la viande ; par Fischer de la caséine.

L'*acide aspartique* (acide aminosuccinique $C^4H^7AzO^4$). Il se trouve en abondance à l'état d'asparagine, dans les jeunes végétaux (asperge, haricot, pomme de terre). L'albumine d'œuf donne 23,8 pour 100 d'acide aspartique et la caséine 9,3 (Chassevant).

L'*acide glutaminique* (acide aminoglutarique, $C^5H^9AzO^4$). Habermann en a obtenu 29 pour 100 dans la décom-

position de la caséine. Il est insoluble dans l'alcool et l'éther et il cristallise en tétraèdres ou en octaèdres.

II. — Action des alcalis. — Les alcalis caustiques poussent la décomposition de la molécule albumineuse jusqu'aux acides aminés et comme les acides bouillants, donnent :

1° des *diaminés* ou *bases hexoniques* (lysine, arginine, histidine) ;

2° de l'*ammoniaque* ;

3° des *acides-monoaminés* :

Série aromatique (phenylalanine, tryptophane, tyrosine) ;

Série grasse (leucine, glycocolle, alanine, acide aspartique et aminovalérianique).

Mais là ne se borne pas leur action. En effet, ils décomposent encore une partie de ces acides aminés et donnent :

des acides gras ;

des corps aromatiques ;

4° *Acides gras*. — La décomposition de la leucine donne naissance aux acides gras : acétique, butyrique, valérianique ;

5° *Corps aromatiques*. — 1° Les oxyacides aromatiques. La tyrosine se transforme en oxyacides aromatiques dont les deux principaux sont : les acides paraoxyphenylacétique et paraoxyphenylpropionique.

L'*acide paraoxyphenylacétique* ($C^8H^8O^3$) peut à son tour se dédoubler en paracrésol et acide carbonique. C'est un produit intermédiaire entre la tyrosine et les crésols.

L'*acide paraoxyphenylpropionique* peut se dédoubler en paracrésol et phénol. C'est un produit intermédiaire entre la tyrosine et les crésols ;

2° Les phénols : *phénol* et *paracrésol* ne sont donc que les produits de dédoublement de la tyrosine ;

3° Les indoxyles et scatoxyles : *indol* et *scatol*. Ils dérivent du tryptophane, corps homologue à la tyrosine et qui est un mélange des acides aminoscatolpropionique et aminoindolpropionique. Ces deux dérivés, indol et scatol, sont du reste voisins, le scatol étant du méthylindol.

III. — Action des ferments digestifs et des microbes de l'intestin. — Il a aussi un autre centre parfait de désagrégation de la molécule albumine ; nous voulons parler du tube digestif. Il agit par action de la pepsine d'abord, de la trypsine ensuite ; les deux enzymes donnent lieu aux mêmes corps et toutes deux conduisent la décomposition des albuminoïdes au même point que les acides. Ensuite l'action des enzymes protéolytiques secrétées par les microbes de l'intestin poussent la désagrégation de la molécule aussi loin que les alcalis et d'une façon beaucoup plus complète.

Constitution de la molécule albumine. — Cependant, quels que soient les réactifs et les méthodes employés, on voit qu'on obtient toujours au nombre des produits de dédoublement des albumines des corps à fonction alcaloïdique et des acides aminés. Aussi, complétant les travaux de Schutzenberger, Kossel considéra la molécule albumineuse comme formée d'un noyau

basique protamique (bases hexoniques), combiné avec des acides aminés de la série grasse et de la série aromatique.

Et c'est ainsi que Fischer, se basant sur cette hypothèse, a réussi la synthèse de l'albumine.

Caractères généraux des matières protéiques. — La molécule albuminoïde que nous avons appris à connaître entre dans la constitution de toutes les matières protéiques. Néanmoins on ne saurait actuellement donner une classification de ces corps, basée, comme celle des autres composés de la chimie, sur leur constitution ou leurs fonctions chimiques. Mais cette donnée nous permet d'affirmer encore que toute matière protéique est azotée, c'est-à-dire quaternaire, formée d'oxygène, d'hydrogène, de carbone et d'azote.

Cette composition, comme le fait remarquer H. Labbé, n'est qu'indicative et non restrictive (*Principes de diététique*, p. 153). En effet, très souvent à ces quatre éléments sont associés d'autres éléments, tels que : soufre et phosphore.

Nous arrivons ainsi à des composés particuliers dont les principaux sont les composés phosphorés ou *nucléoalbumines* sur lesquels nous devons insister un peu.

a) *Nucléo-albumines.* — « On donne le nom générique de nucléo-albumine à tout albuminoïde ou mieux tout protéide phosphoré, générateurs physiologiques et chimiques de nucléine » (H. Labbé, *in Médication phosphorée*). Les nucléo-albumines doivent être considérés comme constitués essentiellement par une association lâche d'une matière albuminoïde ordinaire avec

une deuxième matière albuminoïde phosphorée ou nucléine.

La *nucléine* elle-même peut être dédoublée par hydrolyse en une *molécule d'albuminoïde ordinaire* et un groupement plus stable à caractère très acide qui constitue un véritable acide — *l'acide nucléique*. Cet acide est spécifique de la protéide primitive dont on l'a extrait (H. Labbé).

Kossel et Neumann ont réussi à dédoubler les nucléines en les hydratant et ont isolé les principaux éléments constitutifs suivants :

1° *Hydrate de carbone* ;

2° *Tout le phosphore de la molécule, condensé et concentré en acide thymique* ;

3° *Une série de bases* :

La xanthine.....	$C^6H^4Az^4O^2$
La guanine.....	$C^3H^5Az^5O$
L'hypoxanthine.....	$C^5H^4Az^4O$
L'adénine.....	C^5H^5Az
La cytosine.....	

Nous pouvons maintenant faire, de toutes les matières protéiques, deux grands groupes chimiques :

Les albuminoïdes.

Les albuminoïdes associés à d'autres éléments, ainsi : les nucléo-albumines vrais qui sont associés à des complexes phosphorés comme les acides nucléiques.

Nous sommes à présent en possession de données chimiques suffisantes pour aborder le problème spécial qui nous occupe.

CHAPITRE II

Les combinaisons albuminoïdes de l'iode. — Historique.

Duroy faisait en 1853, une communication à l'Académie de Médecine sur les combinaisons de l'iode avec le lait, le sang, le gluten, la gélatine.

La découverte de l'iodothyrique de Baumann, dans le corps thyroïde, celle de l'acide gorgoiodique par Dreschel dans la *Gorgonia Cavalinii* et de l'iodospongine par Hundeshagen dans certaines spongiaires, ont ramené l'attention sur les composés albuminoïdes iodés et les auteurs reprirent ces études il y a quelques années.

On s'occupa peu de l'albumine iodée de Renoult, ainsi que des protéïdes halogénés de Blum, *Semaine Médicale*, 1896, aucune de ces substances n'étant simples, mais constituées de mélanges complexes et variables.

Mais Vogel et Czaplewski en 1896, Blum à Francfort, Romhan et Liebrecht à Breslau en 1896 et 1897, Lépinos (1897), en France, étudièrent des albumines et caséïnes iodées. En 1906, Gilbert et Galbrun firent au Congrès de Médecine, une communication sur la peptone iodée.

Tous ces auteurs démontraient qu'une matière albuminoïde peut naturellement contenir dans sa molécule

de l'iode combiné au même titre que le soufre et le phosphore.

Plus tard avec Oswald, on sut que la quantité d'iode combiné, variait suivant la constitution moléculaire de l'albuminoïde.

Enfin, en 1900 et les années suivantes, Schmidt énonça et prouva qu'en présence des matières albuminoïdes, l'iode décomposait la molécule albumineuse et se fixait sur les produits de désagrégation de cette molécule.

C'est en se basant sur ces données qu'on crut pouvoir dire que les albuminoïdes iodés synthétiques étaient des composés fort instables et que l'albumine iodée, en particulier, n'est obtenue qu'à la suite d'un contact peu prolongé de l'iode avec l'albumine. « Que si on laisse un certain temps en contact l'albumine et l'iode, il se produit une véritable décomposition profonde de la molécule, et ce n'est plus à une albumine qu'on a affaire, mais à un mélange de ses produits de dédoublement ».

Or, on ne saurait asseoir valablement semblable conclusion sur des travaux exécutés par des auteurs différents, dans des conditions différentes et par conséquent n'aboutissant pas aux mêmes résultats.

C'est parce qu'on n'a pas défini les conditions expérimentales dans lesquelles on opère, qu'il règne à l'heure actuelle sur la question la confusion la plus grande.

Les résultats des expérimentateurs qui ont opéré à froid, ne sont pas les mêmes que les résultats de ceux qui ont opéré à chaud. Ceux qui ont fait agir l'iode métalloïdique sur l'albumine, ont vu des actions autres que ceux qui avaient dissous l'iode dans l'iodure de potassium.

Action de l'iode en solution iodo-iodurée et à chaud. — Schmidt opérait la fixation de l'iode sur de l'albumine par une longue série de chauffage à 95° d'albumine en présence d'une solution iodo-iodurée, chauffages suivis de refroidissements à 0°. Il constata que, pendant l'action de l'iode, il se produisait un phénomène d'oxydation (c'est-à-dire soustraction d'II, avec production de III) et un phénomène de substitution (fixation d'iode avec départ d' AzH^2 sous forme d'iodate d'ammoniaque).

Il étudia ensuite, mais toujours à chaud, les produits ultimes de l'action de l'iode sur les albumines, et put y reconnaître qualitativement et même quantitativement les corps suivants : acide iodhydrique, iodoforme, acide carbonique, acide acétique, iodure et iodate d'ammonium (ce dernier transitoirement) et aussi probablement de la para-iodopyro-catéchine, cette dernière provenant de la décomposition de la tyrosine, peut être avec production d'alanine.

A la suite de ces constatations, Schmidt put avancer que l'iode attaquait surtout le noyau aromatique et en particulier le noyau tyrosinique de l'albumine.

Tandis que l'acide iodhydrique (ainsi le résume Desgrez), provenant d'une première action de l'iode sur l'albumine, se comporte à la fois comme un agent de réduction et de dédoublement, en donnant avec la tyrosine du phénol et du paracrésol, au contraire, la phénylalanine s'oxyde par l'action combinée de l'iode et de l'eau pour donner de l'acide benzoïque et du glycocolle, puis de l'acide hippurique. Aussi longtemps que l'acide iodhydrique n'est pas éliminé, l'action exercée par l'iode sur la partie aromatique de l'albumine est donc de deux

ordres : 1^o) réductrice et dédoublante ; 2^o) oxydante, soit par simple soustraction d'hydrogène, soit par action de l'eau oxygénée H^2O^2 , celle-ci provenant de la polymérisation de deux oxhydrides OH et agissant selon l'équation : $2 H^2O^2 = 2 H^2O + O^2$.

Sans doute, Oswald à la suite de ces expériences a recherché sur quelles parties de la molécule l'iode était fixé. Il a déduit, en s'appuyant sur l'étude des iodalbumoses et des iodopeptones, que le noyau tyrosinique surtout fixait l'iode ; par un mécanisme qu'il n'a pas essayé d'expliquer. Mais il n'a pas dit que de ce fait le noyau tyrosinique était nécessairement séparé de la molécule albumine et la matière albumineuse désagrégée.

Action de l'iode en nature et à chaud. — Galbrun préparait la peptone iodée en ajoutant par petites portions et jusqu'à excès, de l'iode en nature à une solution aqueuse de peptone chauffée au bain-marie. Il nous dit avoir obtenu ainsi un corps parfaitement défini ne contenant pas d'iode libre et renfermant 15,50 p. 100 d'iode combiné à la peptone. Cet auteur ne s'est pas placé dans des conditions favorables comme le fit Schmidt, et ne nous dit pas si la peptone est désagrégée.

Iodo-maïsine. — L'iodo-maïsine est un produit obtenu en faisant agir à chaud l'iode sur une albumine végétale extraite à l'état de pureté du maïs et dénommée maïsine par les auteurs qui se sont occupés de cette question.

Dans ces conditions, toute ingérence de matière étrangère ou toxique est supprimée, et la phase des iodiques telle que nous la définissons plus loin, persiste seule. La préparation est en effet complètement soluble dans l'eau

et l'iode y est combiné d'une façon stable dans une proportion de 37 p. 100 environ.

La présence de la tyrosine en forte proportions dans la formule de dégradation de la maïsine fait, suivant toute vraisemblance, que la majeure partie des produits constituant l'iodo-maïsine, sont représentés par de la diiodotyrosine inactive. En effet, nous disons d'autre part, que Henge, après les essais de divers autres expérimentateurs, vient de réussir à démontrer par une synthèse « *in vitro* », l'identité complète qui existe entre un corps de nature albuminoïde iodé naturel, l'acide iodogorgoïque, existant dans la gorgonia cavolinii, et la diiodotyrosine inactive, préparée à partir d'une tyrosine faite par les moyens usuels.

Action de l'iode en solution iodo iodurée à froid. — Lepinois voulant obtenir de la caséine iodée, faisait agir sur du lait froid et pendant 24 heures une solution iodo-iodurée jusqu'à léger excès.

« Au bout de ce temps, nous dit l'auteur, le lait iodé est additionné d'un égal volume d'eau distillée et d'un peu d'acide acétique. On obtient un coagulum jaune brun qui est lavé à l'eau et par décantation. Lorsque le lavage est jugé suffisant, la masse est délayée dans l'eau et traitée par la soude étendue en léger excès. Le tout est jeté sur un filtre mouillé afin de séparer les matières grasses. La liqueur filtrée est acidulée par l'acide acétique et la caséine se précipite de nouveau. Pour avoir le produit à l'état de pureté absolue, il suffit de réitérer cinq ou six fois sa solution dans la soude et sa mise en liberté par l'acide acétique. »

Et l'on obtient ainsi l'iodo-caséine qui se présente sous la forme d'une poudre légèrement jaunâtre et insipide.

Cette iodo-caséine possède toutes les propriétés des matières albuminoïdes et en particulier celles des caséines ; nous sommes donc bien en présence d'un albuminoïde iodé. Mais Lepinois, voulant expliquer le mécanisme de formation de ce corps, nous dit simplement qu'il paraît résulter de la substitution de l'iode à l'hydrogène dans la molécule albuminoïde.

On n'a donc pas étudié jusqu'ici le mécanisme de l'action de l'iode sur les matières albuminoïdes lorsqu'on opère à froid. C'est pour en tenter l'explication que nous avons entrepris la série d'expériences exposées au chapitre suivant.

CHAPITRE III

Le reproche qu'on peut adresser à la plupart des expérimentateurs précédents, c'est qu'ils ont opéré avec l'iode et l'iodure de potassium.

Dans ce cas, ils n'avaient que des mélanges complexes et des entraînements d'iode considérables, dus non pas à une combinaison chimique, mais à un simple entraînement de nature physique.

Nous donnons ci-dessous une double preuve de la réalité de la critique que nous adressons et des améliorations apportées à l'étude de la réaction par notre méthode.

En effet :

1° L'iode en solution pure, c'est-à-dire non accompagné d'iodure de potassium ne dialyse (1) pour ainsi dire pas, seulement avec une extrême lenteur, comparable à celle de l'albumine elle-même.

Expérience. — Quelques paillettes d'iode sont mélangées avec de l'eau distillée.

Cette eau prend immédiatement une coloration jaune foncé. Le tout est introduit dans un dialyseur et la dialyse mise en train. Au bout d'une heure, on ne trouve pas d'iode libre dans les liquides déversés. Deux heures après : pas d'iode libre. Le courant d'eau

(1) Nous avons employé, dans toutes nos expériences de dialyse, des sacs en visqueuse que nous plongeons dans l'intérieur d'un tube déverseur. Dans ce tube déverseur, c'est-à-dire autour de la membrane dialysante, nous faisons passer, à volonté, un courant plus ou moins lent ou rapide d'eau distillée.

qui passe autour de la membrane dialysante est arrêté pendant toute une nuit. Le lendemain le liquide contenu dans le déverseur est faiblement jaune : on n'y trouve que des traces d'iode libre.

2° L'iode en solution iodo-iodurée, dialyse au contraire avec une grande énergie et dans ces conditions, non seulement il est balayé immédiatement du champ de la réaction lorsqu'on veut effectuer une purification par dialyse, mais encore il vient souiller les produits dialysés qu'on a voulu étudier :

Expérience. — Si par exemple on introduit dans le dialyseur de l'iode en solution dans KI, on retrouve immédiatement dans les liquides déversés, une quantité énorme d'iode libre et d'iodure de potassium.

Définition d'une albumine iodée. — Il est tout d'abord indispensable de chercher à définir ce qu'on peut entendre par *albumine iodée*, car les auteurs ont généralement négligé ce point.

On *peut* appeler albumine iodée un corps dont l'iode est dissimulé, et qui, dans un dialyseur ne dialyse pas ou, du moins, possède un coefficient de dialyse insignifiant.

On peut, dans ces combinaisons iodées, distinguer deux variétés.

1° Des combinaisons moléculaires d'ordre physique pour ainsi dire, que la simple action d'un dissolvant ou le simple phénomène de la dialyse décompose progressivement en iode libre et albumine ou dérivés de celle-ci, ou dérivés unis plus profondément à l'iode, mais susceptibles de dialyser, c'est-à-dire, n'étant plus une albumine, et n'ayant plus après leur passage les réactions caractéristiques des albumines ;

2° Des combinaisons stables sur lesquelles l'action du dissolvant ou de la dialyse n'arrache plus d'iode et qui possèdent les réactions caractéristiques des albumines (biuret) ainsi qu'une teneur constante en iode.

Nos recherches ont tendu à bien nettement établir ces définitions et à voir comment elle pouvaient concorder avec la réalité des réactions.

A. — *Il est impossible d'étudier la réaction de l'iode sur l'albumine et la formation d'albumine iodée en utilisant la solution iodo-iodurée.* — Comme on le verra par le détail de notre expérience reproduite plus loin, les seuls moyens physico-chimiques à notre disposition pour la purification et l'isolement des produits de la réaction étant la *filtration*, la *dialyse*, l'*action de dissolvants*, il est rigoureusement impossible de séparer l'iodure de potassium des produits de la réaction. — En effet :

L'iodure de potassium dialyse en même temps que ces produits de la réaction.

Il filtre en même temps qu'eux.

Il se dissout dans les solvants qu'on peut employer.

Il est même impossible d'utiliser la rapidité plus grande avec laquelle l'iodure dialyse, car en même temps que la dialyse marche, la réaction marche avec rapidité. Nous verrons en effet que le courant de dialyse constitue un balai qui active au plus haut point l'action de l'iode sur l'albumine. Par l'étude du phénomène spécial que subit l'iode dans le dialyseur que nous avons découvert et rapportons plus loin, nous prouvons que la dialyse constitue un facteur extrêmement puissant de l'action même de l'iode sur l'albumine et ses diverses modalités.

Le seul procédé que l'on puisse employer pour étudier

la réaction de l'iode sur l'albumine, est donc de faire agir directement l'iode sur l'albumine, tout au plus en se servant de l'intermédiaire d'un solvant neutre, organique, volatil, rapidement diffusible comme l'alcool. Si on a soin d'employer ce dernier dans une proportion assez faible pour qu'il soit incapable de coaguler spontanément l'albumine sur laquelle on le fait agir, on peut dire que ce procédé n'offre aucun inconvénient.

Il permet, au contraire, d'étudier toutes les phases de la réaction sans donner un mélange d'impuretés minérales et de s'éliminer de lui-même par simple évaporation.

B. — Procédés de préparation ou d'étude employés.
— Il n'y a que deux moyens d'opérer :

1° Après mélange de réactifs, attendre, puis filtrer ou dialyser :

2° Opérer la réaction même, après mélange dans le dialyseur. On pouvait, par ce procédé, espérer séparer les diverses phases de la réaction.

C'est, en fait, la combinaison de ces procédés qui nous a permis de séparer réellement l'action de l'iode sur l'albumine d'œuf, en trois phases distinctes et, consécutivement les produits obtenus en trois groupes également distincts.

1° Phase des produits de fixation moléculaire instables ;

2° Phase des iodiques stables ;

3° Phase des produits de nature albuminoïde stables et insolubles comme on le détaille plus loin.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Première série d'expériences.

Réaction effectuée en dehors de la dialyse.

On prend :

Albumine d'œuf desséchée et dissoute dans l'eau,
2 gr. 50 ;

Iode métalloïdique dissout dans le moins d'alcool à
90° possible, 0 gr. 50.

Le tout est mis dans une capsule et le mélange donne naissance à un liquide brun chocolat au milieu duquel nagent des sortes de paillettes noirâtres solubles dans l'eau. Mais la solution est neutre : il n'y a donc pas naissance d'acide iodhydrique ; elle contient de fortes proportions d'iode libre. Afin que la combinaison de l'iode et de l'albumine soit complète, nous laissons la solution au repos pendant toute une nuit. Le lendemain, la quantité d'iode libre est sensiblement la même et surtout la solution est toujours neutre. Même l'analyse ne décèle pas trace d'ammoniaque. Il n'y a donc pas eu formation d'acide iodhydrique libre, ni fixation de cet acide sur l'ammoniaque.

Cette expérience nous permet déjà de fournir les renseignements suivants :

C'est que le mécanisme de dégradation de l'albumine admis par certains auteurs, est impossible à mettre en évidence dans les conditions simples, schématiques dans lesquelles nous avons d'abord opéré. Il n'y a, à aucun

moment, ni acide iodhydrique, ni AzH^3 libre dans la réaction, ni AzH^3 combiné à IH ou dans un état tel qu'il soit décomposable par la magnésie et l'ébullition.

Nous retrouvons du reste ces caractères essentiels d'un bout à l'autre de ces expériences, quelque soit la façon dont nous ayons opéré.

Réaction effectuée en dialyse.

On prend :

2 gr. 59 d'albumine desséchée dissoute dans 20 cc. d'eau ;

0,896 d'iode dissout dans 2 cc. 5 d'alcool à 95°.

Le mélange est effectué dans le dialyseur même : il se produit un trouble noirâtre. En agitant, la solution redevient rapidement rouge ocre et ne change pas de teinte. De plus, cette solution présente tous les caractères obtenus dans l'expérience précédente : présence d'iode libre, pas d'acidité, etc.

Et la dialyse est aussitôt mise en route.

A l'intérieur du dialyseur, dès les premières heures, la coagulation de l'albumine commence. Le lendemain matin, elle est complète.

Tous les liquides qui tombent goutte à goutte du tube déverseur sont recueillis et examinés.

Les premiers liquides qui passent sont neutres, ne contiennent pas d'iode libre, mais iode combiné en notables proportions. Sous quelle forme cet iode est-il combiné ? Une recherche minutieuse d'ammoniaque ne nous en révèle même pas de traces. Par contre, nous trouvons de l' Az en proportions considérables.

Nous sommes donc autorisés à penser que nous nous trouvons en présence de composés organiques iodés provenant de la fixation de l'iode sur des éléments de désagrégation de la molécule albumine. Ce sont, en somme, des iodiques (1).

Des recherches faites dans le but de découvrir la constitution intime de ces composés ne nous ont pas donné de bons résultats. La réaction du biuret faite sur une portion de liquide déversé est négative. Si l'on fait évaporer une grande quantité de ce liquide dans un exsiccateur au-dessus de SO^2H^2 , on obtient un composé cristallisé très instable puisqu'il se liquéfie en très peu de temps, si on l'abandonne à l'air libre. Par $\text{CS}^2 + \text{SO}^2\text{H}^2 +$ nitrite de soude, on déce le l'iode qui est contenu dans ce produit complexe, en très grande quantité.

Nous avons fait aussi sur 100 cc. de liquide déversé un extrait sec à 100 degrés.

Après combustion, il ne reste plus que des traces impondérables dans la capsule. Donc la plus grande partie de l'extrait est de la matière organique ou de l'I.

α) Rétention et passage de l'iode en dialyse.

Si, après avoir laissé passer les liquides dans lesquels, nous venons de le voir, nous ne trouvons que de l'iode combiné, nous arrêtons le courant d'eau déversé, les liquides extérieurs et intérieurs à la membrane dialysante

(1) Nous employons ce mot qui nous paraît excellent pour définir et caractériser cet ensemble de corps qui jouissent de propriétés pharmacologiques étudiées par le professeur Pouchet et ses élèves.

tendront à se mettre en équilibre de concentration moléculaire, et par suite nous ne serons plus dans les conditions précédentes ou un régulier courant d'eau chasse les produits dialysés et empêche cet équilibre de se réaliser.

Dans ce nouvel état de choses, nous allons voir le liquide contenu dans l'intérieur du dialyseur prendre, au bout d'un quart d'heure à peine, une coloration jaune. En faisant agir CS_2 , nous y décelons de grandes quantités d'iode libre; ce qui ne se produit pas dans ces conditions spéciales. — Cet iode libre ne vient pas de l'intérieur du dialyseur, puisque l'iode métalloïdique seul ne dialyse qu'avec une extrême lenteur. — Il est plus probable que cet iode a dialysé alors qu'il était uni à un des éléments de désagrégation de la molécule albumine; mais cette combinaison est fort instable puisque dans la hâte qu'ont les liquides intérieurs et extérieurs de se mettre à égalité de concentration moléculaire, elle a été détruite et l'iode mis en liberté. Si maintenant nous nous mettons dans les conditions du début, c'est-à-dire si nous chassons ce liquide coloré par un rapide courant d'eau et si nous continuons la dialyse à courant lent nous ne trouvons plus d'iode libre, mais de l'iode combiné seul. On peut reproduire à volonté quatre, cinq et six fois de suite ce phénomène extrêmement remarquable, dont l'explication, de nature physico-chimique probablement, ne nous paraît pas pouvoir être fourni d'une manière entièrement satisfaisante.

La dialyse, telle que nous venons de la définir plus haut, est poursuivie jusqu'à ce qu'il ne passe plus d'iode libre ou combiné.

Nous avons fait *trois expériences* de ce genre et les résultats en sont consignés dans les tableaux suivants :

EXPÉRIENCE 1.

Matières premières introduites dans le dialyseur :

Iode..... 0 gr. 896
Albumine d'œuf desséchée..... 2 59

Analyses des liquides dialysés :

	IODE	Az H ³	Az TOTAL
1 ^{re} portion : 500 cc.	0,14	0	0,1106
2 ^e portion : 500 cc....	0,201	0	0,077
3 ^e portion : 500 cc.	0,082	0	0,084
4 ^e portion : 500 cc.....	0,129		
5 ^e portion : 600 cc.....	0,076	0	
6 ^e portion : 600 cc.....	0,083		
7 ^e portion : 500 cc.....	0,044		
8 ^e portion : 500 cc... ..	0,05		
9 ^e portion : 500 cc.	0,069		
10 ^e portion : 500 cc.....	0,019		
11 ^e portion : 500 cc.....	0,015		

EXPÉRIENCE 2.

Matières premières introduites dans le dialyseur :

Iode métalloïdique..... 0 gr. 30
 Albumine végétale soluble (maïsine).. 1 »

Analyse des liquides dialysés :

	IODE		Az H ³	AZ TOTAL
	Quantité absolue	°/o		
1 ^{re} portion : 500 cc.....	0,04064	13,54		
2 ^e portion : 500 cc.....	0,0441	14,7	0,0086775	
3 ^e portion : 600 cc.....	0,04267	14,22	0,0046385	0,1196
4 ^e portion : 600 cc.....	0,03962	13,2	0	0,0201
5 ^e portion : 600 cc.....	0,0396	13,2	0	0,038
6 ^e portion : 600 cc.....	0,0304	10,13		
7 ^e portion : 600 cc.	0,0243	8,1		
8 ^e portion : 600 cc.. ...	0,0182	6,015		
9 ^e portion : 600 cc.....	0,01219	4,063		
10 ^e portion : 500 cc.....	0,01524	5,08		
11 ^e portion : 600 cc.....	0,00912	3,04		
12 ^e portion : 500 cc.....	0,00508	1,66		
13 ^e portion : 500 cc.....	0,009525	3,17		0,002

EXPÉRIENCE 3.

Matières premières introduites dans le dialyseur :

Peptone pure.....	1 gr.
Iode.....	0 50

Analyse des liquides dialysés :

	IODE		Az H ³	AZ TOTAL
	libre	combiné		
1 ^{re} portion : 500 cc.....	0,0127	0,0279	0	0,1120
2 ^e portion : 500 cc.....	0,0063	0,0762	0	
3 ^e portion : 500 cc.....	0,0317		0	
4 ^e portion : 500 cc.....	0,0444			
5 ^e portion : 500 cc.....	0,045			
6 ^e portion : 500 cc.....	0,0317			
7 ^e portion : 500 cc.....	0,025			

En résumé, il n'y a ni acide iodhydrique libre ou combiné, ni Az H³ libre ou combiné (décelable par Mg O bouillant). Mais seulement formations d'iodiques en grande quantité.

§ *Produits insolubles de l'action de l'iode sur l'albumine.*

Il reste dans tous les cas à l'intérieur du sac dialyseur une grande quantité de produit qui ne dialyse pas.

Ce produit est mis à sécher sur porcelaine puis laissé 12 heures dans un exsiccateur au-dessus de SO⁴ H². Au bout de ce temps il est pulvérisé et on obtient une poudre jaune brun.

Complètement insoluble dans l'eau distillée, cette poudre est décolorée peu à peu par une solution de bicar-

bonate de soude, sans être dissoute; ceci parce qu'il y a formation d'iodure de sodium avec dégagement de CO^2 . En effet, si on jette le produit décoloré et la solution décolorante sur un filtre, on obtient un liquide filtré dans lequel par $\text{CS}^2 + \text{SO}^4 \text{H}^2 +$ nitrite de soude, on décèle l'iode. Si maintenant nous dissolvons l'albumine restée sur le filtre dans une solution de soude caustique et que nous essayions par le même procédé de mettre l'iode en évidence, nous n'en retrouvons plus traces. C'est donc que tout l'iode du produit a été enlevé par le bicarbonate de soude.

Même décomposition de notre composé organique iodé par le carbonate de soude.

Le phosphate de soude ne le dissout pas et le décolore beaucoup plus lentement.

L'alcool n'a aucune action.

On dose ce produit et on a :

$$\text{Az} = 11,00 \text{ p. } 100.$$

$$\text{I} = 18,20 \quad —$$

Dans une autre expérience : même méthode, mais proportions d'iode et d'albumine autres :

Albumine.	5 gr. »
Iode.....	2 50

L'analyse de cet ultime produit, donne :

$$\text{Az} = 11,27 \text{ p. } 100.$$

$$\text{I} = 60,00 \quad —$$

Le chiffre de ce dosage ne comporte vraisemblablement pas une exactitude rigoureuse, néanmoins il est suffisamment approché de la vérité pour permettre de

tabler sur l'extrême différence de teneur en iode que présente ce produit avec le précédent.

Réaction effectuée sur filtre. — On peut aussi préparer sur filtre, des corps iodés insolubles qui nous paraissent présenter de l'analogie avec les produits obtenus précédemment.

On prend :

Albumine d'œuf dissoute dans 20 cc. d'eau	5 gr. »
Iode dissous dans l'alcool.....	2 50

Le mélange est effectué dans une capsule et donne naissance à un liquide brun chocolat. On laisse 24 heures au repos et on jette le tout sur filtre. Dans le liquide filtré, l'iode libre et l'iode combiné sont en quantités sensiblement égales. Le précipité resté sur le filtre est lavé à l'eau distillée pendant très longtemps jusqu'à ce qu'il ne passe plus d'iode libre ; puis séché et analysé. Il donne :

Az	=	9,03 p. 100.
I	68	— (?)

Donc, il semble bien se former dès le début de la réaction, un corps insoluble qu'on peut séparer par simple filtration et qui a une composition et des propriétés analogues à celles du corps recueilli après élimination des iodiques dans la dialyse.

De plus, tous les corps solubles recueillis dans la solution filtrée et le liquide de lavage sont des iodiques identiques à ceux qui passent au cours de la dialyse. La seule différence c'est que leur proportion est moindre,

car il passe de l'iode libre en grande quantité au début de la filtration-lavage. Cela tient à ce que le papier n'offre aucune résistance au passage de l'iode ; tandis que l'iode, nous l'avons vu, dialyse fort difficilement dans la membrane. L'explication des résultats différents obtenus dans les procédés de préparation par dialyse et filtration réside, croyons-nous, en partie dans ces faits. En fait, la dialyse n'est pas un procédé de préparation, elle est dans ce cas un véritable procédé de réaction ; c'est elle-même qui promet, par une rupture perpétuelle d'équilibre, à la réaction de se poursuivre très longuement jusqu'à complète extinction de l'iode libre, ou de l'iode quasi libre et combiné moléculairement et que les simples dissolvants (chloroforme, CS^2) sont susceptibles, comme nous l'avons constaté, d'arracher au groupement albumineux.

Si la réaction-dialyse marche suffisamment longtemps, on peut dire que les 90 à 95 % de l'iode sont passés principalement à l'état d'iodiques stables. Dans l'expérience citée ci-dessus, ils ne sont au contraire qu'en très petite quantité au début.

Deuxième série d'expériences.

Dans cette deuxième série d'expériences, nous avons repris pour les soumettre à un examen et une critique détaillée, les autres modes de réaction de l'iode sur l'albumine, antérieurement proposés par les auteurs qui ont étudié la question.

I

Réaction faite à l'aide de la solution iodo-iodurée dans le dialyseur.

On prend :

5 grammes d'*albumine* d'œuf desséché dissoute dans 20 cc. d'eau environ.

2 gr. 25 d'*iode* dissous dans 25 grammes d'eau avec 9 grammes de KI.

On mélange le tout dans une capsule et encore on a un liquide brun-chocolat avec des paillettes noires solubles. Il se forme aussitôt un précipité qui tombe au fond de la capsule. Des essais répétés avec un papier de tournesol ne nous ont fait à aucun moment constater de traces d'acidité. Le tout est introduit dans un sac dialyseur. Les premiers liquides qui passent, sont fortement colorés en jaune et contiennent de l'iode libre en petite quantité ; mais de l'iode combiné en proportions considérables.

L'analyse complète des premières portions ne décèle pas traces d'ammoniaque. Il n'y a donc pas formation d'acide iodhydrique pas plus que d'iodhydrate d'ammoniaque.

II

Nous avons voulu voir s'il y avait une différence au point de vue des phases de la réaction et de ses résistances chimiques, lorsqu'on employait l'albumine d'œuf fraîche et non plus l'albumine préalablement desséchée.

On mélange :

Albumine d'œuf frais.	33 gr. »
Iode dissous dans 25 gr. d'eau avec	
9 gr. de KI.	1 50

Même réaction que dans l'expérience précédente et mise immédiate en dialyse.

Il passe peu d'iode libre et énormément d'iode combiné. Puis, au bout de 24 heures à peine, l'albumine se coagule en un énorme caillot où il y a de l'iode libre et de l'iode combiné. (Il est à noter que cette albumine iodée coagulée est très soluble dans une solution de carbonate de soude).

Il est donc impossible d'avoir par ce procédé une albumine iodée pure.

Comme le montre le protocole ci-dessus, ce résultat a été sensiblement le même à la seule différence près que la coagulation est un peu plus lente à se produire.

III

La dialyse ne nous fournissant aucun moyen de préparation possible pour arriver à l'obtention à l'état de pureté des premiers composés de fixation de l'iode sur l'albumine, attendu qu'elle constitue elle-même un véritable et puissant moyen d'activer la réaction, nous avons voulu chercher si par l'action des dissolvants et précipitants combinés à la filtration on n'obtiendrait pas un meilleur résultat.

Nous avons opéré, comparativement, sur l'albumine d'œuf fraîche, *par la solution iodo-iodurée* et *l'iode seul*.

A. — *Solution iodo-iodurée.*

On prend :

Albumine d'œuf frais.. ..-	33 gr. »
Iode dissous dans 25 gr. d'eau avec	
9 gr. de KI	1 50

Ce mélange donne naissance à un liquide brun très foncé, mais par agitation il prend une teinte plus claire et ne change plus de couleur. On n'observe ici aucun précipité. Pas la moindre trace d'acidité. Après quelques minutes seulement on précipite l'albumine iodée par l'alcool fort. Le précipité formé qui est de couleur jaune clair est séparé et mis sur filtre. Afin de s'assurer si le précipité n'est mélangé d'aucune matière autre que l'albumine et l'iode, on lave à l'alcool. Et l'on s'aperçoit que dans le liquide qui passe on a de l'iode libre ainsi que de l'iode combiné (iodure de potassium).

Pour débarrasser notre albumine de son KI, nous lavons toujours à l'alcool. Le précipité est complètement décoloré et cependant il passe toujours de l'iodure de potassium. Il est donc impossible par ce procédé d'avoir une albumine iodée pure.

Ce qui reste sur le filtre est séché sur exsiccateur puis analysé. On trouve

Iode 4,956 p. 100.

Le protocole ci-dessus montre que ce procédé ne peut fournir aucun résultat satisfaisant. Il nous amène seulement à cette conclusion que l'action d'un dissolvant tel que l'alcool est susceptible d'enlever la presque totalité de leur iode à ces produits de premières combinaisons.

B. — *Iode seul.*

Albumine d'œuf frais dissoute dans l'eau.	14 gr.
Iode dissous dans alcool.....	0 gr. 75

Immédiatement après ce mélange, une partie de l'albumine est déjà coagulée. On précipite complètement par l'alcool fort et on obtient un composé insoluble dans l'eau. Ce composé est mis sur filtre et lavé pendant quelques heures avec eau distillée. Il passe dans les liquides filtrés de l'iode combiné, composé azoté analogue à celui qui se forme sous l'action de la dialyse. Enfin une partie de ce produit bien lavé est analysé et donne :

$$\text{Iode} = 13,97 \text{ p. } 100.$$

Une autre partie de ce même produit est lavé ensuite à l'alcool. Il passe des traces d'iode. On lave jusqu'à ce qu'il ne passe plus d'iode du tout. On sèche, et l'analyse donne

$$\text{Iode} = 14 \text{ p. } 100.$$

C'est-à-dire sensiblement le même résultat.

Il y a donc bien une première fixation de l'iode par l'albumine. Quant à savoir quel est le degré de toxicité de ce composé, c'est une question qu'il nous est difficile et même impossible de nous poser. Car si l'on obtient d'une part (solution iodo-iodurée) un composé qui paraît soluble, mais instable et qui ne peut être aperçu que noyé dans les impuretés; de l'autre nous obtenons un composé pur, mais *insoluble et partant ininjectable et, de ce fait, écarté du domaine physiologique et thérapeutique.*

Ce qui paraît intéressant à remarquer c'est que ce composé du début d'action de l'iode sur l'albumine a une teneur sensiblement la même que celle du composé indialysable que nous avons obtenu finalement après épuisement complet par dialyse d'un mélange pur d'un excès

d'albumine et d'iode métalloïdique. Cela vient fortifier notre idée que c'est le composé formé dès le début qui se désagrège peu à peu sous diverses influences physiques ou chimiques antérieurement indiquées et ne devient véritablement stable, intransformable que lorsqu'il se trouve quasi seul, en présence d'eau distillée.

Cette longue et aride étude de l'action de l'iode sur les albuminoïdes est cependant intéressante, car elle nous permet de discuter maintenant sur les véritables fondements du rôle physiologique que certains auteurs ont voulu faire jouer aux composés albuminoïdes iodés naturels dans l'organisme.

CHAPITRE IV

On sait que la suppression de la glande thyroïde chez un animal amène la mort à plus ou moins brève échéance avec des lésions remarquables.

Du côté de la moelle on remarque une dégénérescence très nette des cordons postérieurs, antérieurs et latéraux ; la substance blanche paraît très atteinte dans les racines postérieures et antérieures.

Otto Mas trouva que la suppression brusque de la glande thyroïde était suivie de lésions très nettes du côté du cerveau : fibres dégénérées dans le faisceau longitudinal, les pyramides, la capsule interne, etc.

Enfin, si la mort n'arrive pas brusquement, on peut constater toute une série de troubles dûs aux poisons surtout d'origine intestinale. Ces troubles se traduisent par de l'albuminurie, des hématuries, des enterorrhagies, de la néphrite interstitielle.

Et l'on en conclut que le corps thyroïde est chargé de détruire un certain nombre de toxines ; que son rôle est essentiellement dépurateur et antitoxique.

Or, Baumann avait isolé de la glande thyroïde, l'iodothyryne, substance brunâtre, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et les alcalis, renfermant 3 à 10 p. 100 d'iode et représentant 0,2 à 0,5 p. 100 du poids total de la glande.

Ce qui fit songer que peut-être, l'action spécifique de la glande thyroïde serait due à ses composés iodés.

Les histologistes constatent que le corps thyroïde sécrète une substance colloïdale, et Oswald affirme, après avoir isolé dans des essais d'analyse immédiate du corps thyroïde, la thyroglobuline, composé renfermant 1,6 p. 100 d'iode, que cette substance colloïdale est formée par un mélange de thyroglobuline et de nucléoprotéide. Cette substance colloïdale neutraliserait divers produits toxiques.

Et c'est ainsi qu'on fut amené à penser que le rôle du corps thyroïde revenait pour la plus grande « sinon même l'unique part à ses composés iodés ».

Hertzberger a même donné une interprétation sur le rôle à la fois dépuratif et éliminateur des iodalbuminoïdes du corps thyroïde : la globuline iodée jouirait d'un pouvoir d'attraction chimiotactique vis-à-vis de l'albuminoïde toxique qui se trouverait ainsi d'abord neutralisé puis entraîné à subir des métamorphoses amenant sa destruction.

Tous les auteurs n'adoptent pas ces conclusions.

C'est ainsi que, pour des raisons qu'il serait trop long d'exposer ici, on a rapporté le myxœdème à une diminution de l'activité fonctionnelle de la glande thyroïde, tandis que le goître exophtalmique serait consécutif à une exagération de cette même activité fonctionnelle. « Ce qui revient, dit Pouchet, à rattacher ces affections à une insuffisance ou à un excès des iodalbuminoïdes ». Or, dans les deux cas, myxœdème et maladie de Basedow, on constate une diminution, presque même une disparition de l'iode du corps thyroïde.

De son côté, de Cyon nous apprend que dans les cas de maladie ou de destruction de la glande thyroïde pratiquée dans certaines conditions, il se fait de véritables suppléances qui permettent à l'organisme de s'accoutumer peu à peu à ce nouvel état. Ces suppléances s'effectuent grâce à l'intervention de glandes vasculaires sanguines, telles que : hypophyse, amygdale, capsules surrénales, thymus ; toutes glandes ne contenant pas trace d'iode.

Lafayette Mendel ayant constaté qu'on retire de bons effets en traitant le goître exophtalmique par l'extrait de thymus, admet avec Hutchison que l'activité thérapeutique des préparations thyroïdiennes est due à des substances associées à l'iode, bien plutôt qu'à l'iode même à l'état de combinaison organique.

Néfédov contrôle expérimentalement les différentes théories sur les fonctions de la glande thyroïde et arrive aux mêmes résultats.

Gley, Mendel montrent que les glandes accessoires ou parathyroïdiennes renferment plus d'iode que la glande elle-même ; il doit donc y avoir plus de composés albuminoïdiques iodés que dans la glande ; l'action de ces composés devrait être accrue peut-être, mais au moins semblable. Or, les recherches de Charrin, Gley, Moussu paraissent établir que la sécrétion des glandules parathyroïdiennes est antitoxique et celle des glandes thyroïdiennes excito-nutritive.

Toutes ces conclusions ne sont évidemment pas en faveur de la spécificité des composés iodés de la thyroïde.

Lorsque Brown-Séquard eut exposé ses théories sur les sécrétions internes et après les constatations de Reverdin

et de Kocher, on introduisit le suc de la glande thyroïde dans la thérapeutique. Or, on ne tarda pas à constater que cette médication avait, dans certaines circonstances, des inconvénients, et qu'elle entraînait parfois des accidents forts graves. (Observation de Notthaft). Aussi songea-t-on à chercher quelles étaient les propriétés pharmacodynamiques de ce suc.

Guinard et Martin, étudiant l'action cardio-vasculaire du suc thyroïdien, extrait d'homme sain, nous apprennent que la dominante de cette action est « l'hypotension avec ralentissement du cœur, ce ralentissement pouvant être précédé ou suivi d'une accélération du rythme de l'organe. » *C. R. Société de Biologie*, 4 mars 1899.

Avec des extraits de glandes de cheval, de chien et de mouton, ces auteurs sont arrivés aux mêmes résultats : vaso-dilatation et hypotension.

Pouchet et Chevalier ont injecté des albumines iodées préparées avec de l'albumine d'œuf frais diluée dans de l'eau additionnée de bicarbonate de soude et traitée à la température du laboratoire par une solution iodo-iodurée contenant 9 grammes d'iode et 36 grammes de KI pour 100 d'eau. (Thèse Tchayan, p. 92).

« Ces albumines iodées, fraîchement préparées, déterminent brusquement une chute de la pression, puis une réascension lente et ultérieurement une légère baisse de la pression, mais en même temps on voit se produire une diminution de l'énergie cardiaque avec accélération, puis au moment de la réascension, une augmentation énorme de l'énergie avec ralentissement et finalement une diminution de l'énergie avec accélération persistante. » (Thèse Tchayan, p. 123. Paris, 1906).

Ces auteurs trouvent que les résultats remarquables d'expériences faites avec ces albumines iodées peuvent être mis en parallèle avec les résultats d'expériences faites avec du suc de glande thyroïde fraîche.

La toxicité de ce suc est donc attribuable avec vraisemblance aux composés albuminoïdes iodés du corps thyroïde.

Mais la constitution chimique de ces albumines iodées synthétiques, les difficultés extrêmes de leur préparation que nous avons mises en évidence d'autre part et qui rendent la comparaison des résultats obtenus, même par un seul expérimentateur, extrêmement laborieuse, ne permettent pas d'admettre sans réserve, la spécificité toxique attribuée aux combinaisons artificielles de l'iode avec l'albumine.

On a vu, d'autre part, combien la préparation des composés iodés combinés par l'intermédiaire d'une solution iodo-iodurée était malaisée et pour ainsi dire impossible. Les tentatives de purification, si elles sont prolongées, arrivent à détruire l'association extrêmement instable de l'iode avec l'albumine, au point de ne laisser finalement que de l'albumine presque pure.

Une hypothèse, non sans valeur, explique avec une certaine vraisemblance la similitude des actions pharmacologiques du produit naturel et du complexe synthétique si remarquablement mise en lumière par le professeur Pouchet. La toxicité ne serait-elle pas due dans les deux cas à la partie albuminoïde proprement dite de ce complexe.

Alb. Robin signalait, il y a peu de temps encore, la toxicité des albumines ayant subi une première attaque du fait de la digestion (?)

Cette toxicité si forte pourrait venir masquer, dans les expériences physiologiques, les effets spécifiques de l'iode ou de toute autre substance ayant fait subir à l'albumine cette première désagrégation.

En effet, cette action du suc thyroïdien ne lui est pas spéciale. De Cyon nous dit que l'extrait de l'hypophyse agit plus énergiquement, mais de la même façon que celui de la glande thyroïde, action due à une influence exercée sur les mêmes centres nerveux.

Nefedov prouve que l'injection de suc de la glande thyroïde n'est pas seule à donner lieu à certains phénomènes ; mais que le jus de viande et le suc de glandes lymphatiques les provoquent au même degré.

De plus, il a été trouvé dans le corps thyroïde d'autres substances très toxiques :

Notkine a obtenu la thyroïdine, capable, d'après lui, de neutraliser la thyroïdoprotéide ; Fraenkel a extrait une thyroïd antitoxine, etc...

Suivant Tchayan, comme l'iodothyline, les albumines iodées augmenteraient notablement les processus de désassimilation et favoriseraient la diurèse. Ainsi qu'il le dit sagement, ces études sont très complexes, dérivent d'une série de facteurs différents encore fort mal connus. Aussi, y a-t-il lieu, avant de se prononcer à ce sujet, d'attendre la reprise d'une série d'expériences longuement prolongée.

Il existe une question, au point de vue chimique, qui nous intéresse au plus haut point.

Baumann nous apprend qu'un composé organique iodé existait dans le corps thyroïde. Tambach nous montra depuis que 96 p. 100 de l'iode existant dans la glande

thyroïde s'y trouvaient à l'état de combinaison albuminoïde et que l'iodothyrene de Baumann ne s'y trouvait pas à l'état libre. « Ces iodalbuminoïdes sont remarquables par leur résistance aux différentes causes de décomposition, car ils ne fournissent pas d'iodothyrene par digestion peptique ou pancréatique, mais bien des combinaisons dans lesquelles l'iode est retenu de la même façon que dans la substance mère.

L'iodothyrene ne se produit que si l'on détruit la molécule albuminoïde, et alors tout l'iode ne passe pas à l'état d'iodothyrene ; cet élément se trouve engagé dans plusieurs combinaisons exerçant toutes une action à titre d'iodiques. » (Pouchet, *Iode et iodiques*).

On est conduit à se demander pourquoi, dans tous les essais de combinaison de l'iode avec l'albumine, on n'a pas obtenu synthétiquement de corps identiques aux iodés naturels ; on arrive seulement à former des complexes d'une instabilité remarquable. Une des explications qui viennent à l'esprit, c'est que les iodalbuminoïdes du corps thyroïde seraient, non pas des albumines simples, mais des nucléo-albumines, iodés dans leur groupement prosthétique. Ces derniers composés dont nous avons, au début de notre travail, résumé la constitution chimique sont, on le sait, très répandus dans les organismes vivants (V. *Médication phosphorée* d'II. Labbé). Ces corps, nous l'avons montré, sont des albuminoïdes auxquels est associé du phosphore.

Ce phosphore existe dans la molécule sous forme d'acide phosphorique auquel sont reliés certains complexes, tels même, on l'a vu, que des complexes hydrocarbonés. Ces groupements sont unis d'une façon beau-

coup plus énergique à la molécule phosphorée que ne sont unis entre elles les diverses parties du complexe albuminoïde. Il faut des actes chimiques énergiques pour détacher les divers fragments de la molécule acide nucléique. L'iode introduit dans ces combinaisons ne serait donc pas susceptible de les fragmenter successivement en leurs constituants, comme nous avons constaté qu'il le fait pour les albumines proprement dites.

Au moment où nous rédigeons ces pages, il a paru un travail intéressant de Henge, cherchant à préciser la nature des groupements qui, dans le complexe des albuminoïdes iodés naturels, fixe et retient l'iode.

Henge a réussi à faire la synthèse de la diiodotyrosine inactive, qu'il a identifiée d'une façon complète avec l'acide iodogorgonique naturel.

Or, la tyrosine est un produit de dislocation normal et presque constant des albumines. Ce fait, joint aux propriétés de sa combinaison synthétique iodée, démontre que la fraction des iodiques dans les réactions que nous venons d'étudier, se compose d'un mélange variable dans chaque cas particulier de cette diiodotyrosine avec des corps analogues iodés d'origine également albuminoïde. Cette proportion peut devenir importante dans le cas des combinaisons iodées, faites à partir d'albumines végétales, comme l'est l'Iodo-Maïsine dont nous avons parlé d'autre part.

Ainsi se trouvent éclairées les relations qui existent entre les corps albuminoïdes iodés naturels employés en thérapeutique, et les combinaisons organiques iodées provenant de l'attaque des albumines par l'iode. Il

semble qu'on est autorisé à dire qu'il y a presque identité entre ces deux variétés de combinaisons.

Jetant maintenant un coup d'œil en arrière sur ce que nous venons d'exposer, nous sommes en mesure de formuler quelques propositions se rapportant au domaine pratique, thérapeutique. Ce sera notre excuse d'avoir, pour la soutenance d'une thèse en médecine, entrepris ces expériences d'un caractère si technique, pourrait-on dire.

Les seules actions actuellement intéressantes, parce que non toxiques et graduables à volonté, de l'iode préalablement combiné à la matière albuminoïde, ce sont les actions sur la circulation et dans l'économie en général, de ces composés qu'au cours de nos expériences nous avons appelés corps moyens. On peut appeler ces corps d'une façon globale des iodiques organiques, excellent nom que nous adoptons d'après une classification pharmacologique, établie sur les idées du professeur Pouchet. Or nous savons que la littérature écrite à ce sujet est déjà considérable.

Ces produits sont seuls intéressants ; car, après dialyse, les corps résiduels, véritables albumines iodées dans notre cas, sont complètement insolubles dans les divers sérums ou solutions alcalines. Partant, ils sont ininjectables et ne peuvent qu'être ingérés ; ils ne peuvent, par conséquent, agir que de deux façons dans l'organisme : ou passer inaltérés dans le tube digestif, c'est-à-dire à l'extérieur de l'organisme, ou être solubilisés par les ferments physiologiques, qui, n'agissant pas autrement que par dislocation et simplifications successives de la

molécule, les conduiront ainsi à faire précisément encore des iodiques.

Quant aux premiers produits de l'action de l'iode sur les albumines, on ne saurait jusqu'à aujourd'hui leur accorder une importance thérapeutique. Leur instabilité même ne permet pas de dire s'ils existent au sens chimique du mot. Il paraîtrait dangereux et aventureux d'essayer leurs effets sur l'organisme humain.

Enfin, Pouchet, Chevalier et Tchayan, qui ont longuement étudié ces composés, ont reconnu qu'au bout d'un temps extrêmement court, ils perdent toutes leurs vertus, ce qui les écarte du champ pratique. Cliniquement, ils n'existent pas.

CONCLUSIONS

L'union de l'iode avec les albumines intéresse directement la thérapeutique, car elle donne naissance à des produits dont l'action sur la circulation générale et les effets curatifs sont des plus énergiques.

Les auteurs qui ont étudié cette union au point de vue chimique, ont opéré dans des conditions de technique défectueuses, si bien que les corps iodo-albuminoïdes analysés jusqu'à présent ne sont que des mélanges impurs avec l'iodure de potassium.

Les conditions nouvelles et minutieuses dans lesquelles nous avons opéré, nous ont permis, au contraire, de séparer les actions exercées par l'iode sur l'albumine en trois phases distinctes :

α) La phase des complexes albuminoïdo-iodés instables.
— Dans cette phase la combinaison de l'iode, si elle existe réellement, est moléculaire et pour ainsi dire d'ordre physique. On ne peut obtenir ces complexes à l'état de pureté, car les moyens les plus doux employés pour leur purification les détruisent. A cause de leurs propriétés, ces corps ne présentent actuellement aucun intérêt pour la thérapeutique. Les auteurs qui les ont entrevus leur attribuent du reste une forte toxicité.

β) La phase des iodiques. — Cette phase donne nais-

sance à une série de corps qui résultent de la dégradation progressive de la molécule albuminoïde sous l'action de fixation même de l'iode. Ils se composent vraisemblablement d'une série d'acides aminés-iodés, ou d'acides iodoaminés encore combinés lâchement entre eux.

Ces combinaisons sont des plus actives au point de vue thérapeutique. Elles sont stables et ne cèdent leur iode qu'au contact d'agents énergiques ou des ferments de l'organisme. L'Iodo-Maïsine représente ce dernier type de combinaisons qui sont solubles et dépourvues de toxicité. Une portion plus ou moins importante de ces iodiques doit être constituée par de la diiodotyrosine inactive identique à l'acide iodogorgoïque naturel.

γ) La phase des iodés insolubles qui donne naissance à des albuminoïdo-iodés stables, mais insolubles dans tous les solvants physiologiques, d'où leur non-valeur actuelle au point de vue pharmacologique et thérapeutique.

Les recherches que nous avons parallèlement opérées sur les peptones, nous ont montré que la fixation de l'iode s'effectuait beaucoup moins bien sur elles que sur les albumines proprement dites.

La fraction des iodiques, produite dans l'action de l'iode sur les peptones, est bien moins considérable, l'iode est attaché à la molécule des polypeptides d'une façon bien moins stable et en proportions moindres dans les mêmes circonstances opératoires. Il en résulte la conclusion pratique qu'il faut se défier des combinaisons de l'iode avec les polypeptides, vulgairement *les peptones*. Ces combinaisons ne sont pas stables et exposent de ce chef à des mécomptes thérapeutiques.

Il paraît résulter de nos recherches, une confirmation des vues des auteurs qui n'ont pas admis comme prouvée ou vraisemblable, l'attribution aux faibles quantités d'iode combiné sous forme d'iodothyrique dans la glande thyroïde, de la spécificité des effets circulatoires produits par les macérations ou les divers extraits de cette dernière glande. Il semble plus plausible de penser que la toxicité spéciale de ces extraits tient à des produits de dislocation, de démembrement de la molécule albuminoïde. Ces produits du reste n'ont pas été isolés et sont encore fort peu connus. Mais le caractère de grande toxicité qu'ils impriment aux extraits thyroïdiens, commande une réelle défiance à leur égard et la plus grande réserve dans leur usage.

Vu :

Le Président de la Thèse,
LANDOUZY.

Vu :

Le Doyen :
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

- Baumann.** *Zeitschr. f. phys. chem.*, XXI; 1896, p. 481.
- Blum.** Zur Chemie und Physiol. der Iodsubstanz der Schilddrüse. *Arch für die ges. Physiologie*, LXXVII, 70-107, 1899.
- Bourcet.** *L'iode dans l'organisme*. Thèse de Paris, 1900.
— *C. R. Académie des sciences*, 1899.
- Chassevant.** *Chimie physiologique*.
- Chevalier.** *Société de thérapeutique*, séance novembre 1903.
- Combe.** *Auto-intoxication intestinale*, 1906.
- E von Cyon.** Zur physiologie der Hypophyse, *Archiv für die gesammte Physiologie*, LXXVII, 365-393, 1902.
- Donard et Henri Labbé.** *C. R. Ac. des sciences*, 1902.
- Gautier.** *C. R. Acad. des sciences*, 1899.
- Gilbert et Galbrun.** *Congr. int. de méd.*, sect. Thér., p. 493, 1900.
- Gley et Bourcet.** *C. R. Acad. des sciences*, 1900.
- Guinard et Martin.** *Lyon médical*, 23 avril 1899.
— *C. R. de Société de biologie*, 4 mars 1899.
- Henge.** *Zeitsch. für Phys. und. Chemie*, avril 1907. —
- Hofmeister.** H. SEYLER'S. *Zeitschr. f. phys. und Chemie*, XXIV, p. 159.
- Kossel.** *Zeitsch. für Physiol., und. Chemie*, XXV, p. 115.
- Labbé (H.).** *Principes de diététique*.
— *La médication phosphorée*.
- Labbé (M.), et Lortat Jacob.** *C. R. Soc. de biol.*, 1903 1904.
- Lépine.** *Journal de pharmacie*, t. VI, p. 151, 1897.
- Lortat-Jacob.** *L'iode et les moyens de défense de l'organisme*. Thèse de Paris, 1903.
- Lortat Jacob et H. Labbé.** *C. R. Soc. de biologie*, nov. 1906.
- Lafayette-Mendel.** On the occurrence of iodine in the thymus and thyroid glands. *American J. of Phys.*, III, 283-290; 1900.

Otto Mas. Ueber Veränderungen in Centralnervensystem nach Unterbindung der Schilddrüsengefäße. *Berliner klinische Wochenschrift*. 12 août 1901.

Moussu et Charrin. *C. R. Soc. de biol.*, 30 juillet 1898.

Moussu. *C. R. Soc. de biol.*, 25 mars 1899.

Nefedov. In *Medecinskoie obozrenié*, 7 août 1902.

Oswald. *Beitrage zur chemisch. Phys. und Path.* III, 391-416-514-529, 1903.

Personne. *Mémoires sur l'huile iodée*. Paris, 1832.

Pouchet. *Iode et iodiques*.

Pouchet et Chevalier. *C. R. Ac. de méd.*, 1905.

Schmidt. *Zeits. für Phys. Chemie*, XXXIV, 194-206, 1901. — XXXV, 386-395, 1902. — XXXVI, 343-390, 1902. — XXXVII, 350-353, 1903.

Tchayan. Thèse de Paris, 1906.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	5
CHAPITRE I ^{er} . — Action des agents chimiques sur les albumi- noïdes. — Produits constitutifs des albumi- noïdes.....	9
CHAPITRE II. — Les combinaisons albuminoïdes de l'iode. — Historique.....	17
CHAPITRE III.....	23
RECHERCHES EXPÉRIMENTALES.....	38
<i>Première série d'expériences.....</i>	27
<i>Deuxième série d'expériences.....</i>	36
CHAPITRE IV.....	42
CONCLUSIONS.....	53
BIBLIOGRAPHIE.....	57

